

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

COPIE OFFICIELLE



LE DOCUMENT CI-ANNEXÉ EST LA COPIE CERTIFIÉE CONFORME, D'UNE DEMANDE
DE TITRE DE PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE ENREGISTRÉE A L'INSTITUT NATIONAL DE LA
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE.

ÉTABLIE A PARIS, LE 18 AOUT 1981

313601
G. David
BA/267

Pour le Chef de Service,
Directeur de l'Institut National
de la Propriété Industrielle,
Pour le Chef de Division,

SYNTHELAMIC
 Société Economique
 10, rue de l'Industrie
 75341 PARIS CEDEX 07
 FRANCE

DATE OF DEPT: 5/2/71
C.R.

RATTACHEMENT DE LA DEMANDE DIVISIONNAIRE OU DE LA TRAJECTOIRE
NATURELLE ET DATE DE LA DEMANDE INITIALE.

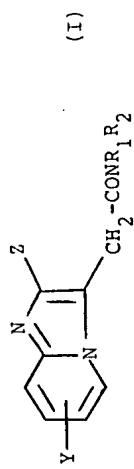
314775 EMBLEME DU GOUVERNEMENT FRANCAIS		N°	DATE DE DÉPÔT :
69	LE 6 DE LA DEMANDE PRIMATIVE		
314776 EMBLEME DU GOUVERNEMENT FRANCAIS		N°	DATE DE DÉPÔT :
70	LE 6 DE LA DEMANDE PRIMATIVE		

INVENTEURS

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION POUR :

DERIVES D'IMIDAZO[1,2-a]PYRIDINE, LEUR PREPARATION
ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

Les composés de la présente invention répondent à la formule (I):



GEORGE Pascal

39, rue Henri de Vilmorin
94400 - VITRY S/SEINE



Laquelle
représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical
C₁₋₄ alkyle,



représente un radical naphtyle ou un radical
dans lequel X₁ et X₂ sont chacun indépendamment
15 l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un
radical C₁₋₄ alcoxy, un radical C₁₋₄ alkyle ou le groupe
CF₃'
• R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre
soit un atome d'hydrogène, soit un radical C₁₋₄ alkyle droit
ou ramifié pouvant porter un atome d'halogène, un radical
hydroxy, N(C₁₋₄ alkyl)₂, carboamoyle ou C₁₋₄ alcoxy, soit le
radical allyle, soit le radical propargyle, soit un radical
C₃₋₆ cycloalkyle, soit le radical benzyle, soit le radical
phényle,
25 ou R₁ est un atome d'hydrogène et R₂ est soit un radical
C₁₋₄ alcoxy, soit un radical N(C₁₋₄ alkyle)₂,
R₁ et R₂ ne pouvant être tous deux des atomes d'hydrogène
ou bien

30 NR₁R₂ représentent ensemble un hétérocycle comportant de 3
à 6 atomes de carbone, ou un hétérocycle de formule

La présente invention concerne des dérivés d'imidazo[1,2-a]pyridine, leur préparation et leur application en thérapeutique.

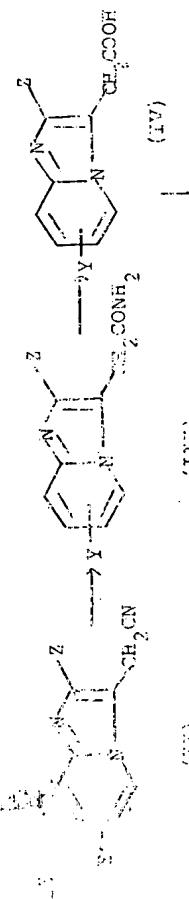
Des imidazo[1,2-a]pyridines ont déjà été décrites dans la littérature, par exemple dans les brevets britanniques 991 589 et 1 076 089 et dans diverses publications.

Les composés de la présente invention répondent à la formule (I):

où laquelle X est O, S, CH₂ ou Y est ayant un atome d'hydrogène ou le radical benzyle et Z étant un atome d'hydrogène, un radical C₁₋₄ alkyle ou le radical phényle pouvant porter un radical méthoxy ou un atome d'halogène. Ces composés préférés de l'invention sont ceux dans lesquels Z₁ et Z₂ sont tous deux des radicaux éthyliques. Dans ceux-ci le choix se porte sur les composés dans lesquels Y est en position 6 et représente soit un atome d'halogène, soit la radical méthyle.

Et enfin on peut citer parmi ces derniers les composés dans lesquels Z est un radical X₁ —  — dans lequel X₁ est un atome d'halogène ou le radical CH₃.

En outre on peut citer parmi ces derniers les composés dans lesquels Y est un radical —  — dans lequel Z est un atome d'halogène ou le radical CH₃. Dans l'invention, on peut préparer les composés (I) selon le schéma réactionnel suivant :



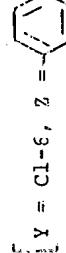
La réaction de transformation du nitrile (II) en amide primaire est effectuée selon une méthode classique par exemple à l'aide d'un acide, tel que l'acide chlorhydrique sec gazeux, dans un solvant tel que l'acide formique à une température allant de 45 à 50°C.

La saponification de l'amide primaire (III) en acide (IV) se fait dans de la potasse éthanolique à la température du reflux.

L'amidification de l'acide (IV) en composé (I) est réalisée 10 selon toute méthode appropriée, par exemple par réaction de l'acide (IV) avec l'amine HNR₁R₂ en présence de carbonyldi-imidazole ou par réaction du chlorure de l'acide (IV) avec l'amine HNR₁R₂.

La méthode générale de préparation des nitriles de départ (II), décrite dans la littérature, en particulier dans le brevet 1 076 089. Exemples suivants illustrent la présente invention.

20 EXEMPLE 1 Chlоро-6 N,N-diméthyl (chloro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridine-3-acétamide.



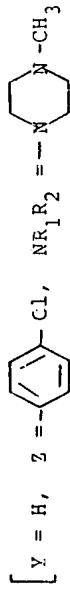
1. On ajoute 22 g (0,078 mmol) de chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridine-3-acetonitrile à 55 ml d'acide formique à 99%, on traite la solution par un courant d'acide chlorhydrique sec gazeux, pendant 3 à 4 heures. Quand tout le nitrate est transformé, on chauffe un peu la scission afin de la dégazer puis on verse la solution réfrigérée dans 1 l d'eau ; on agite 10 minutes puis on alcalinise avec 200 ml d'ammoniaque concentrée. On filtre le solide. Le lave abondamment à l'eau et le sèche à la trompe d'eau. On fait recristalliser, dans de l'éthanol, le chlоро-6 (chloro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]pyridine-3-acétamide.

température = 285-7°C

2. à 550 ml d'éthanol à 75% , on ajoute successivement 19,2 g
de chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a] pyridine-3-
acétamide et 19 g de KOH. La suspension est portée à 12
l'ampérature du reflux pendant 10-16 heures. La réaction ter-
minée, la solution est concentrée sous vide et le résidu est
dissous dans 1/2 litre d'eau. Le léger insoluble est filtré
et le filtrat est traité par 50 ml d'acide acétique. L'acide
attendu précipite, on le filtre et le séche grossièrement.
On reprend le produit brut par 500 ml d'acétone et filtre à
10 chaud l'acide chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]
pyridine-3-acétique.
F = 258-260°C

3.. On met en suspension dans 60 ml de tétrahydrofurane sec
4 g (12,45 mmoles) d'acide chloro-6 (chloro-4 phényl)-2 imida-
zo[1,2-a] pyridine-3-acétique et 2,42 g (14,94 mmoles) de car-
bonylchlorimidazole. On agite le mélange réactionnel à 20°C
jusqu'à la fin du dégagement de gaz carbonique puis on chauffe
lentement à 40°C pendant 15 minutes et on refroidit à 0°C.
On ajoute alors 14,94 mmoles de diméthylamine
en solu-
20 tion dans 5 ml de tétrahydrofurane. On agite la suspension
pendant 15 minutes à 20°C puis on la concentre ; on traite
le résidu par 300 ml d'eau et 50 ml d'une solution aqueuse
saturée de NaHCO₃. On filtre l'insoluble, lave à l'eau et
sèche. On fait recristalliser le composé obtenu dans un sol-
25 vait tei que l'éthanol.
F = 230°C

EXEMPLE 2 Méthyl-4 { (chloro-4 phényl)-2 imidazo[1,2-a]
pyridinyl-3 } méthylcarbonyl-1 pipérazine.



On ajoute 4,5 g (15,64 mmoles) d'acide (chloro-4 phényl)-2
imidazo[1,2-a] pyridine-3-acétique à une suspension de chlorure
de N,N-diméthyl-chloro-méthylèneiminium, préparé par addition
de 2,2 g (17,75 mmoles) de chlorure d'oxaïyle à 30 ml de di-
méthylformamide (DMF) à -10°C. On agite la suspension pen-
dant 15 minutes à 0°C puis on y ajoute, peu à peu, à 0°C,
10 5,4 g (54 mmoles) de méthyl-4 pipérazine en solution dans
10 ml de DMF sec. On agite la solution pendant 8 heures puis
on la verse dans 750 ml d'eau. On extrait l'amide avec du
CH₂Cl₂, on séche la phase organique sur Na₂SO₄, on la concen-
tre, on fait passer le résidu sur colonne de silice (éluant
CH₃OH 9/1) puis on l'a fait recristalliser le composé ob-
tenu dans un mélange éther isopropylique/acétonitrile.

F = 175°C

F = 230°C



TABLEAU (Suite 1)

Composé	Y	Z	NR ₁ R ₂	F (°C)	$\Sigma ({}^2\text{C})$	
15	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHC ₆ H ₅	265-7		
17	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₂ C ₆ H ₅	253-4		
5	18	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₂ CH ₂ OH	250-1	
	19	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃	197	
	20	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	195-201	
	21	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₂ CH=CH ₂	233	
10	22	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₂ -C≡CH	239	
	23	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHOCH ₃	234	
	24	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHN(CH ₃) ₂	243	
	25	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₂ CONH ₂	256-7	
	26	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	N(C ₂ H ₅) ₂	230	
	27	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	N(C ₂ H ₅) ₂	149	
	15	28	4-Cl-C ₆ H ₄	N(n-C ₃ H ₇) ₂	140-1	
	29	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	N(C ₂ H ₅) ₂	160	
	30	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃ CH(C ₂ H ₅) ₂	185-6	
	31	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	N(n-C ₄ H ₉) ₂	149-150	
	32	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	1,3-dihydro-2H-1,2-diazepine	243-5	

Composé	Y	Z	NR ₁ R ₂	F (°C)	
1	H	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₃	234	
2	2	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	179	
3	H	4-Cl-C ₆ H ₄	-N(=O)C ₂ H ₅	167-8	
4	H	4-Cl-C ₆ H ₄	-N(CH ₂) ₂	190	
5	H	4-Cl-C ₆ H ₄	-N(CH ₂) ₂	175	
6	H	3-Cl-C ₆ H ₄	-N(CH ₂) ₂	157,5-158	
7	H	4-Cl-C ₆ H ₄	-N(CH ₂) ₂	206-7	
8	H	4-Cl-C ₆ H ₄	-N(CH ₂) ₂	242	
9	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₂	>250	
10	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₂ CH ₂	280-2	
11	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NH-n-C ₂ H ₅	229-230	
12	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NH-t-C ₃ H ₇	259	
13	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NH-n-C ₄ H ₉	225	
14	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	NH-t-C ₄ H ₉	225	
15	C ₆ H ₅	4-Cl-C ₆ H ₄	NEt ₂	243-5	

TABLEAU (suite 2)

COMPOSÉ	Y	Z	NR ₁ R ₂	T° (°C)
33	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	215-220
34	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	208-9
35	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	190-2
36	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	200
37	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	204-6
38	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	262
39	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	239-241
40	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	270
41	6-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	261-2
42	6-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	224-5
43	6-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	246
44	6-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	215
45	6-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	202
46	6-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	194
47	6-Cl	C ₆ H ₅	N(CH ₃) ₂	276-7
48	6-Cl	C ₆ H ₅	N(CH ₃) ₂	192
49	6-Cl	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	277-8
50	6-Cl	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	185-6

TABLEAU (suite 3)

COMPOSÉ	Y	Z	NR ₁ R ₂	T° (°C)
51	6-Cl	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	273
52	5-Cl	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	166
53	6-Cl	4-Br-C ₆ H ₄	N(CH ₂ H ₅) ₂	287
54	6-Cl	4-Br-C ₆ H ₄	N(CH ₂ H ₅) ₂	168
55	6-Cl	naphthyl-2	-N(CH ₂ H ₅) ₂	217-8
56	6-Cl	naphthyl-2	-N(CH ₂ H ₅) ₂	193-4
57	6-Cl	naphthyl-1	N(CH ₃) ₂	187-8
58	6-Cl	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	175-6
59	6-Cl	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	N(CH ₂ H ₅) ₂	161-2
60	6-Cl	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	N(CH ₂ H ₅) ₂	172-3
61	6-Cl	3-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₂ H ₅) ₂	215-6
62	6-Cl	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	N(CH ₂ H ₅) ₂	98-9
63	6-Cl	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	190
64	6-Cl	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	N(CH ₃) ₂	221-2
65	6-Cl	3,4-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₃	N(n-C ₃ H ₇) ₂	215
66	6-Cl	3,4-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₃	N(n-C ₃ H ₇) ₂	147
67	7-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₂ H ₅) ₂	223
68	7-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂	205

TABLEAU (Suite)

COMPOSÉ	Z	N ₂ (°C)	Z (°C)
59	8-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	NHCH ₃
70	8-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	N(C ₂ H ₅) ₂
71	6-Cl	4-Br-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂
72	6-Cl	4-F-C ₆ H ₄	N(n-C ₄ H ₉) ₂
73	6-CH ₃	4-F-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂
74	6-Cl	4-Br-C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂
75	6-CH ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	N(CH ₃) ₂
76	6-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	N(n-C ₄ H ₉) ₂
77	6-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	-N-[1-(4-phenyl-1-oxo-2-pyrrolidinyl)-4-phenyl]cyclohexane

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmaco-agonistiques qui ont montré leurs intéressantes propriétés pharmacologiques dans les domaines anxiolytique, hypnotique et anticonvulsivant.

La toxicité des composés a été déterminée chez la souris par voie intraperitoneale.

La DL₅₀ est supérieure à 1000 mg/kg.

L'activité anxiolytique a été déterminée selon le "eating test" (Stephens, R.J. (1973) Brit. J. Pharmac., 49, 146 P.). Dans ce test, les doses qui augmentent la consommation alimentaire des souris varient de 0,1 à 10 mg/kg, i.p.

L'activité hypnotique a été déterminée en observant l'action des composés sur la durée du sommeil. L'induction a été déterminée par l'influence des composés sur la durée du "sommeil" induit par le 4-hydroxy-butyrate de (GHB) chez le rat curarisé scus respiration artificielle. L'activité électrocorticographique est enregistrée à l'aide d'électrodes corticales.

Les composés de l'invention, administrés à une dose de 10 mg/kg i.p., augmentent la durée totale du sommeil de + 5 à 31%, pour une durée limitée à 75 min.

L'activité anticonvulsivante a été déterminée selon le test contre l'agonisme vis à vis de la mortalité induite par la bicuculine chez la souris (Worms, P., Depoortere, E. and Lloyd, K.G. (1979) Life Sci., 25, 607-614).

Les produits à étudier sont injectés par voie intrapéri-tonéale, 30 mn avant la bicuculine (0,9 mg/kg i.v.). Le critère retenu pour ce test étant la léthalité, les pourcentages de mortalité sont notés pour chaque lot, 2 heures après l'administration de la bicuculine (let. témoin : 100% mortalité).

pour chaque produit la dose active 50% (DA 50 ou dose proté-
gante 50% d'effets délétériens de la dicumaroline) est
éfectuée par voie i.v.

La DA 50 des composés de l'invention varie entre 0,3 et
50 mg/kg par voie i.p.

Les résultats de ces différents tests montrent que les compo-
sés de l'invention possèdent des propriétés anxiolytiques,
hypnotiques et anticonvulsivantes sont utiles pour le traite-
ment des différents types d'épilepsies, pour le traitement des
états d'anxiété, des troubles du sommeil et autres affections
neurologiques et psychiatriques.

La pharmacologie quotidienne peut aller de 0,5 à 2000 mg.
La posologie quotidienne peut aller de 0,5 à 2000 mg.

5 dans laquelle

- Y représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical C₁₋₄ alkyle,
- 2 représente un radical naphtyle ou un radical

6 dans lequel X₁ et X₂ sont chacun indépendamment l'un de l'autre
7 soit un atome d'hydrogène, soit un radical C₁₋₄ alkyle droit
8 ou ramifié pouvant porter un atome d'halogène, un radical hy-
droxy, N(C₁₋₄ alkyl)₂, carbamoyle ou C₁₋₄ alcoxy, soit le
9 radical allyle, soit le radical propargyle, soit un radical C₃₋₆ cycloalkyle, soit le radical benzyle, soit le radical phényle,

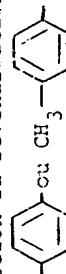
10 ou R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre
11 soit un atome d'hydrogène, soit un radical C₁₋₄ alkyle droit
12 ou ramifié pouvant porter un atome d'halogène, un radical hy-
droxy, N(C₁₋₄ alkyl)₂, carbamoyle ou C₁₋₄ alcoxy, soit le
13 radical allyle, soit le radical propargyle, soit un radical C₃₋₆ cycloalkyle, soit le radical benzyle, soit le radical phényle,

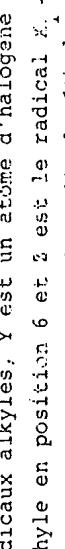
14 ou R₁ est un atome d'hydrogène et R₂ est soit un radical C₁₋₄ alcoxy, soit un radical N(C₁₋₄ alkyl)₂,
15 R₁ et R₂ ne pouvant être tous deux des atomes d'hydrogène
ou bien
16 NR₁₋₂ représente ensemble un hétérocycle comportant de 3 à 5
17 atomes de carbone ou un hétérocycle de formule -N₁₋₂ X
18 dans laquelle X est O, S, CHOR₁ ou N-R₁, R₁ étant un atome d'hy-
drogène ou le radical benzyle et R₂ étant un atome d'hydrogène,
19 un radical C₁₋₄ alkyle ou la radical phényle pouvant porter
20 un radical méthoxy ou un atome d'halogène,
21 ainsi que leurs sels d'addition aux acides pharmacoïgénétici-
22 acceptables.

3. Dérivés selon la revendication 1, dans lesquels Y est un atome de chlore ou le radical méthyle.

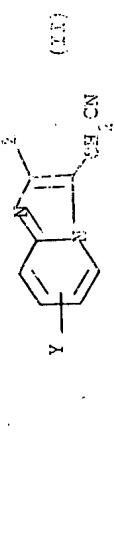
4. Dérivés selon la revendication 3, dans lesquels Y est un atome de chlore ou le radical méthyle.

5. Dérivés selon la revendication 1, dans lesquels Z est le radical  ; X₁ ayant la signification donnée dans la revendication 1.

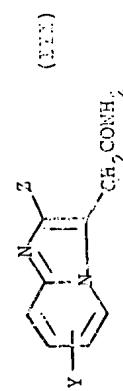
6. Dérivés selon la revendication 5, dans lesquels Z est le radical  ou CH₃ — 

7. Dérivés selon la revendication 1, dans lesquels R₁ et R₂ sont radicaux alkyles, Y est un atome d'halogène ou le méthyle en position 6 et Z est le radical  ou X₁ est un atome d'halogène ou le radical méthyle.

8. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, procédé caractérisé en ce que l'on transforme un nitrite de formule (III)



en amide primaire (III)



21. On transforme cet amide en acide (IV)



et après on amidifie l'acide (IV)

9. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé à que spécifié dans l'une quelconque des revendications 1 à 10. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé tel que spécifié dans l'une quelconque des revendications 1 à 7 et en association avec tout excipient approprié.



